

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 186

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

PAR

Jacques, Marie, Joseph, François BOUCHARD

Né le 12 Mars 1928 à VALOGNES (Manche)

présentée et soutenue publiquement le

**VERS UNE NOUVELLE ORIENTATION
DU TRAITEMENT DU COMA
BARBITURIQUE**

Président : Monsieur Th. ALAJOUANINE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI^e

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques, Marie, Joseph, François BOUCHARD

Né le 12 mars 1928 à Valognes (Manche)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le



--:-

VERS UNE NOUVELLE ORIENTATION
DU TRAITEMENT DU COMA BARBITURIQUE

--:-

Président : Monsieur Th. ALAJOUANINE
(Professeur)

--:-

D.F. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.

A la Mémoire de ma Mère

A mon Père

Avec toute ma reconnaissance
et mon affection.

A ma Belle-Mère

Avec toute mon affectueuse
sympathie.

A ma Femme et à mes enfants

Avec toute ma grande
tendresse.

A mes Frères et Soeur

et

A mon Beau-Frère et à mes Belles-Soeurs

A ma Famille

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Th. ALAJOUANINE

Professeur de Clinique des maladies
du système nerveux à la Faculté de
Médecine de Paris

Membre de l'Académie nationale de
Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine de Caen

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueux.

VERS UNE NOUVELLE ORIENTATION
DU TRAITEMENT DU COMA BARBITURIQUE

--:-



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

--:-

Malgré les efforts effectués dans tous les domaines, qu'il s'agisse de la législation, des mesures d'hygiène mentale, ou de l'éducation morale pure, les suicides par absorption de barbituriques continuent à être nombreux chaque année. Aussi le traitement des intoxications aiguës graves par ces corps reste-t-il toujours d'actualité. En particulier, les formes comateuses, qui nécessitent des mesures thérapeutiques si complexes, rapidement appliquées et rapidement efficaces, suscitent des recherches physiopathologiques et pharmacologiques tendant à améliorer le pourcentage des sauvetages.

Déjà l'introduction dans le traitement du coma barbiturique de la strychninothérapie avait fait grandement avancer les résultats thérapeutiques. Mais ce qui compliquait les progrès, c'est la diversité des causes de la mort, avec évidemment une origine commune qu'il s'agissait de combattre.

En 1956, une série d'articles consacrés au traitement des comas barbituriques rappelait que la mortalité avait passé de 25 % en 1949 à 3 % en 1956. Une revue d'ensemble basée sur 109 comas barbituriques mortels montra à MYSCHEZKY que la mort survenait par complications pulmonaires dans 33 pour 100 des cas, par complications cardiaques dans 33 pour 100 des cas également,

le dernier tiers ayant pour cause du décès une défaillance rénale aiguë, un état de shock plus ou moins retardé, ces deux facteurs se partageant les derniers 33 pour 100 de décès. Le problème était donc de s'attaquer à cette mortalité résiduelle respectée par les techniques recourant en particulier à la strychnine, à la picrotoxine, à l'hibernation, toutes mesures replacées au sein d'un traitement substitutif et symptomatique très complexe.

C'est alors que, proposé en 1954, l'analeptique nouveau, épiléptogène, dit mégimide, fut introduit dans le traitement des comas barbituriques dont la mortalité semble nettement en régression depuis lors. Le produit a pour propriété essentielle - et pour but - de stimuler l'activité réflexe et la respiration, sans aucunement accélérer l'élimination du poison. C'est donc encore un traitement symptomatique, mais susceptible de maintenir en vie le sujet intoxiqué jusqu'à ce que l'élimination du poison ait été suffisante pour que les diverses fonctions organiques vitales se rétablissent à un taux satisfaisant. Nous verrons d'ailleurs que l'emploi de substances stimulantes et de méthodes physiques, électriques, n'est pas adopté sans réserve par tous. Pour PLUM et SWANSON, la supériorité de ces stimulations chimiques et physiques est faible en regard du traitement physiologique direct visant à rétablir les fonctions respiratoires et circulatoires déprimées. Ces auteurs, en mars 1957, écrivaient d'ailleurs que l'unanimité est loin d'être faite sur le traitement à considérer comme le meilleur dans le coma barbiturique. Divers stimulants nouveaux, considérés comme des antagonistes des barbituriques, ont été expérimentés. En fait, l'épreuve qui permet de juger de la valeur d'un traitement dans cette indication particu-

lière doit être basé sur les résultats thérapeutiques. Dans le coma barbiturique, le schéma idéal sera celui qui assurera le pourcentage de survies le plus élevé, avec le moins de complications. Plus ce schéma sera simple et rapide à appliquer, plus il aura de chances de réussir, et plus il pourra être recommandé systématiquement.

Malheureusement, les diverses mesures préconisées jusqu'ici ont donné des résultats inconstants, variables d'une série à l'autre ; de plus, elles ne s'illustrent que par un nombre d'observations trop restreint. PLUM et SWANSON affirment que la mortalité dans les groupes traités par les analeptiques a été plus élevée qu'avec les méthodes n'utilisant pas les stimulants du système nerveux central. Nous verrons ce qu'il faut penser de ces appréciations pessimistes, en regard également de nombreuses observations d'évolution heureuse publiées dans le même temps.

°°°

Tout n'est d'ailleurs pas à rejeter dans les méthodes classiques, qui comptent bien des succès, parfois inespérés devant la profondeur du coma. En 1955, cependant, les statistiques mondiales estimaient encore la mortalité moyenne de l'ensemble des comas barbituriques à 10 pour 100, proportion qui s'élevait à 20 pour 100 lorsque le traitement n'intervient que vingt quatre heures après le début du coma. Et même l'application au coma barbiturique de la strychnine à hautes doses ne semblait pas suffisamment satisfaisante pour mettre un point final aux recherches chimiques et physiologiques, et de nombreux corps ont été essayés avec des fortunes diverses ; il était d'ailleurs difficile de préciser leur mode d'action.

La strychninothérapie, l'hibernation, ont déjà constitué une avance appréciable dans le traitement du coma barbiturique, et ces méthodes nous ont habitués à des observations du type de celle de J.M. LORRAIN par exemple:

- un coma barbiturique très grave demeurait aussi complet au sixième jour après 6,50 g de strychnine, la température était à 42°, le pouls à 150, la tension artérielle était imprenable. C'est alors que l'on fit intervenir l'administration de chlorpromazine, assistée de réfrigération, ce qui ramena en quelques heures la température à 37°. La malade sortit du coma au onzième jour après une dose totale de strychnine de treize grammes.

C'est également grâce à l'hibernation que H. BENARD et ses collaborateurs ont sauvé deux malades en coma barbiturique ; ils en déduisent que l'on peut hiberner des comas barbituriques avec hyperthermie et syndrome neuro-végétatif grave, malgré l'objection théorique que constitue le fait que les produits d'hibernation potentialisent les barbituriques.

NILLSSON et bien d'autres auteurs ont pensé qu'il fallait considérer le coma barbiturique comme un accident de l'anesthésie, et donc recourir seulement aux méthodes de réanimation contrôlée utilisées par les anesthésistes ; ce qui leur a donné des succès d'une fréquence voisine de celle obtenue par les analeptiques à action centrale.

On a mis beaucoup d'espoir dans la picrotoxine à hautes doses. SEBAG a relaté l'observation d'un coma barbiturique chez une jeune femme de 28 ans, pendant les premières quarante huit heures, on s'adresse à la strychninothérapie à forte dose associée au tartrate de

PAP dextrogyre également à dose élevée, sans obtenir aucun résultat. A partir du troisième jour, le PAP dextrogyre est remplacé par des injections de picrotoxine intra-veineuses, d'abord par séries discontinues, puis en espaçant régulièrement les injections. Le réveil fut obtenu le quatrième jour, après une dose totale de picrotoxine de 440 mg. Le médicament a provoqué une extrême réaction, mais sans aucune séquelle toxique malgré l'importance des doses reçues.

Les nouveaux corps proposés sont des excitants nerveux centraux, des épiléptogènes, des stimulants de la fonction respiratoire. Nous verrons qu'en particulier la mégimide a une structure chimique très analogue à celle du noyau même des barbituriques. On a parlé d'action antagoniste des barbituriques, sans que la preuve en soit nettement établie.

° ° °

Nous avons surtout ici pour but de préciser la valeur du nouvel analeptique appelé mégimide, ou bégimide, ou encore NP 13, et qui est la bêta, bêta-méthyléthylglutarimide, et surtout de préciser si cette méthode possède une supériorité sur les autres techniques, au point de vue proportion des survies, qualité de la guérison, absence de séquelles.

C'est pourquoi nous chercherons à comprendre le mode d'action du produit. Pour cela, nous rappellerons quelques particularités du coma barbiturique, ses caractéristiques physiopathologiques, les causes des évolutions mortelles.

Nous envisagerons ensuite le mécanisme d'action de cette stimulation pharmacologique réalisée par la mégimide, action sur la respiration, sur la circulation, sur la concentration

et l'élimination du toxique ; nous verrons alors les techniques thérapeutiques utilisées ;

ce sont ensuite les résultats cliniques, dans des séries en particulier anglo-saxonnes et scandinaves, groupant des cas assez nombreux, 14, 17, 24 , 56 cas.

Nous terminerons alors par une discussion de la valeur du produit, en mettant en regard de ses succès, ses échecs, ses accidents, et les résultats des autres méthodes.

Mais après tant de voix autorisées, rappelons que le véritable traitement du coma barbiturique est prophylactique, et que cette prophylaxie a nom bonnes conditions économiques et sociales, bonne santé morale et bon équilibre tant physique que psychique. Les raisons qui motivent ces tentatives de suicide ou bien sont évitables dans une société idéale, ou bien peuvent être supportées sans désespoir ni découragement par un sujet normalement équilibré et armé pour faire face aux inévitables vicissitudes de l'existence...

PHYSIOPATHOLOGIE DU COMA BARBITURIQUE

--

Pour que le traitement soit choisi et institué à bon escient, il faut évidemment que le diagnostic de coma barbiturique soit établi sans aucun doute possible.

Ce diagnostic est avant tout étiologique, et se fonde sur la notion d'une tentative de suicide, les tubes de barbiturique étant généralement découverts à l'enquête. Mais ce témoin peut manquer, et la seule preuve indéniable sera la présence du toxique dans le contenu gastrique, dans le sang, dans les urines. Il faut donc procéder à des prélèvements, à des analyses et à des dosages, ce qui prend du temps. Et le traitement doit être entrepris d'emblée. C'est pourquoi le diagnostic doit pouvoir s'établir immédiatement, de probabilité, sur les signes cliniques.

Des renseignements intéressants sont alors fournis par les tracés électro-encéphalographiques. Des recherches ont été faites au cours de narcoses par les barbituriques, et ont mis en évidence, lorsque l'anesthésie est très profonde, des altérations caractéristiques, présentes aussi bien pour les divers dérivés barbituriques et thiobarbiturates. Le tracé est comme lissé, avec effacement des bouffées, ce qui correspond de façon assez caractéristique au coma barbiturique profond et peut aider à son diagnostic provisoire.

On pourra poursuivre ces enregistrements au cours de l'évolution du coma sous l'effet du

traitement, et l'on verra le tracé se normaliser parallèlement à la survenue de l'amélioration clinique observée.

Dans le sang, on va trouver le toxique sous la forme d'oxybarbiturate. Chez un malade observé par BOYAN, le taux d'oxybarbiturate dans le sang a passé de 125 mcg par cm^3 le troisième jour à 180 mcg/ cm^3 le quatrième jour. D'autres auteurs ont observé cet accroissement (LOUW). L'explication en est sans doute l'observation de BUTLER et WADELL, qui ont montré que le barbiturate intact est absorbé par le tissu cérébral, alors que le produit dissocié reste en grande quantité dans le plasma. Il s'établit un équilibre entre les concentrations cérébrales et les concentrations sanguines ; si l'on élève le pH du plasma, on augmente la fraction dissociée du toxique et l'on déplace l'équilibre, de sorte que la teneur du sang en barbiturique augmente alors que la teneur du tissu cérébral en barbiturique diminue. On comprend alors qu'avec des concentrations sanguines encore élevées, et même accrues, le malade puisse parfois devenir plus conscient. Et en même temps, l'amélioration des tracés électro-encéphalographiques traduit la baisse de la teneur du cerveau en barbiturique et l'atténuation du coma, pour une concentration sanguine encore pathologique.

On doit par ailleurs mettre en regard les teneurs du sang en barbiturique, et la nature du toxique (à action rapide ou retardée) et aussi la profondeur du coma. Voyons d'abord celle-ci.

PLUM et SWANSON distinguent :

- les comas de type O : à leur hospitalisation, les malades peuvent être ramenés à la conscience par des stimuli variés, et sont capables de raconter les conditions dans lesquelles l'ingestion de barbiturique a eu lieu.

- Le coma de type I consiste en réactions possibles par des retraits, des grognements, à des stimuli douloureux. Le malade redevient conscient généralement en quelques heures après son hospitalisation.

- Le coma de type II concerne les comas profonds mais qui répondent aux stimuli douloureux maximum par une grimace, par un très léger mouvement.

- Dans le type III, le coma est si profond, que le malade ne réagit pas, même aux stimuli les plus vigoureux, les plus douloureux.

Les réflexes tendineux sont généralement très atténués, voire même absents, et il existe parfois un profond collapsus circulatoire.

- Dans le type IV enfin, le coma est très profond, s'opposant à toute réponse aux stimuli douloureux, avec sérieuse défaillance respiratoire ou circulatoire, et persistance du coma pendant plus de trente six heures.

On a parfois écrit que le coma barbiturique pouvait être distingué de la simple inhibition barbiturique par la disparition - ou la persistance - du réflexe cornéen, du réflexe au pincement. En réalité, le réflexe cornéen, s'il manque dans le coma profond, est souvent absent également dans les formes plus légères, alors que les stimuli déclenchent une grimace.

L'absence complète de réflexe au pincement signe généralement une intoxication profonde, mais l'inverse n'est pas vrai. On a pu voir chez des comateux profonds nécessitant la respiration artificielle, une dépression médullaire assez accusée, mais des réflexes tendineux conservés.

Nous avons également trouvé des cas de comas

barbituriques graves, allant même jusqu'aux types III et IV, chez qui les réflexes tendineux étaient hyperactifs, avec augmentation de la résistance aux mouvements d'extension passifs des extrémités, clonus, position de décérébration pendant les premières heures du coma. Ces signes de spasticité ne s'accompagnent pas forcément d'indices d'anoxie générale.

Revenons maintenant aux taux de concentration du toxique dans le sang. Par la méthode spectrophotométrique aux U.V. on constate une corrélation entre la teneur du sang en barbiturique et la profondeur du coma (PLUM et SWANSON, WRIGHT), mais aussi des divergences, selon les cas. En particulier, la tolérance individuelle intervient, et les concentrations sanguines sont élevées chez les toxicomanes. La rapidité de l'absorption du poison commande également le degré du coma, plus l'ingestion est rapide, plus profond est le coma. Enfin interviennent les quantités d'alcool ou d'autres médicaments ingérés en même temps que le barbiturique, le temps écoulé entre l'empoisonnement et le prélèvement de sang pour analyse. Aussi les taux de concentration sanguine n'apportent pas toujours des éléments utilisables pour guider le traitement. Cependant, nous l'avons vu, l'analyse du sang est utile pour préciser l'étiologie du coma lorsque la cause reste inconnue ; de plus, les déterminations du poison dans le sang ont une signification pronostique, car des taux initialement élevés font prévoir un coma prolongé.

Quels sont les buts de la stimulation pharmacologique telle que la réalise la mégimide ? Comment ce produit agit-il ? Comment doit-il être administré ? C'est à ces différentes questions que les pages qui suivent vont essayer de répondre.

- III -

LA STIMULATION PHARMACOLOGIQUE.

MODE D'ACTION - TECHNIQUE THERAPEUTIQUE

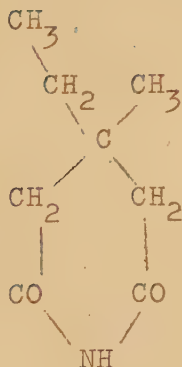
-:-

C'est par hasard que les propriétés épiléptogènes malgré la présence de barbituriques furent découvertes en 1954 par l'Australien SHAW pour un corps qui fut appelé N 13, neurostimulant épiléptogène considéré d'abord comme un antidote des barbituriques.

C'était la mégimide, dont la formule chimique est :

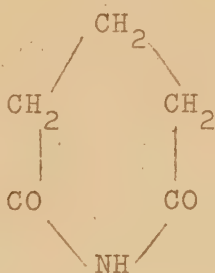


acide glutarique

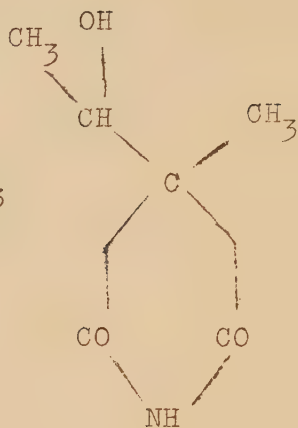
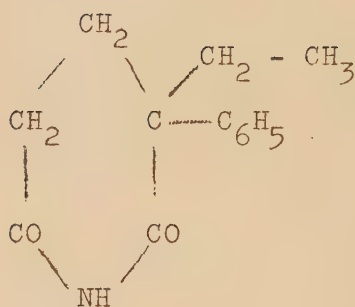


Mégimide
(Bémégride) ou

2-méthyl-2-éthylglutarimide

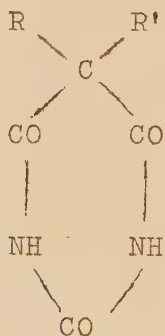


Glutarimide



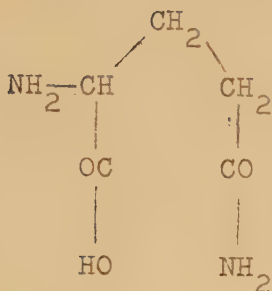
Doridène ou
β-phenyl-α-éthylglutarimide

Dérivé
hydroxylé

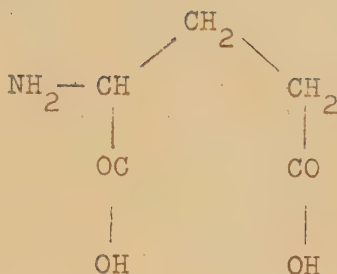


Squelette des
barbituriques

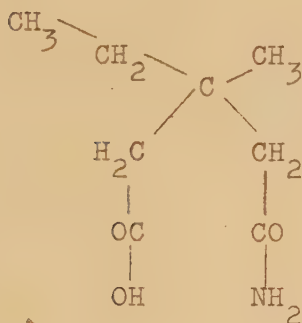
Glutamine, acide glutaminique, acide
 méthyléthylglutaramique, correspondent
 aux formules suivantes, respectivement :



Glutamine



Acide glutamique



Acide méthyl-éthyl-glutamique

La mégimide, qui seule nous intéresse ici, se présente sous la forme d'une substance blanche constituée par des cristaux lamellaires hexagonaux en rosettes, peu solubles dans l'eau : 0,5 pour 100 à pH neutre et température du laboratoire ; mais soluble en milieu basique. Le produit commercial est une solution en sérum physiologique, à la concentration de 5 mg/cm³. Chimiquement, la mégimide est l'imide de l'acide éthyl-méthyl-glutarique, faiblement acide, elle donne une solution très stable pendant un an.

On caractérise le produit par la réaction d'Hoffmann, par la réduction cuprique, par le test à la poudre de zinc.

Ce qui est intéressant, c'est la parenté chimique (voir formules de la page précédente) des barbituriques et de la mégimide. Pour TAUB-MAN, la mégimide est un barbiturique dont on aurait bouleversé les éléments. On s'est alors demandé s'il n'y avait pas entre ces barbituriques un phénomène de compétition comme entre les sulfamides et l'acide para-aminobenzoïque ou comme entre la morphine et la N-Allylmorphine.

La mégimide s'élimine en grande partie non modifiée dans les urines. L'effet initial recherché avec ce produit avait été l'activation de l'électro-encéphalogramme. On constata alors que l'action sur les centres corticaux était très éphémère. Dans le cas particulier du traitement du coma barbiturique, il est important de connaître les effets pharmacodynamiques de la mégimide sur le système nerveux central, sur l'appareil cardio-vasculaire, sur l'appareil respiratoire.

Selon les recherches effectuées par DELAY et ses collaborateurs, tant sur l'homme que sur l'animal, il est établi que le produit possède une action neurostimulante épiléptogène. L'action bulbaire est probable, car le produit provoque des modifications neuro-végétatives, alors même que les barbituriques ne sont pas intervenus préalablement. Pour COIRAULT, il existe une action périphérique, objectivée par une baisse de la rhéobase nerveuse. Le produit agit électivement sur l'excitabilité nerveuse ; enfin, une action analgésique est certaine.

Sur l'appareil cardio-vasculaire, la mégimide a déterminé expérimentalement chez l'animal une hypotension avec bradycardie légère (MERCIER), en clinique une élévation modérée de la ten-

sion artérielle, surtout intéressant la maxima, avec accélération minime du pouls, parfois élévation thermique : ce qui correspondrait selon SHULMAN à une action sur les ganglions autonomes. Les enregistrements électrocardiographiques ont en effet montré une tachycardie sans modification morphologique du tracé, sauf toutefois une augmentation d'amplitude de l'onde T. L'amplitude des battements artériels est nette.

Sur l'appareil respiratoire, la mégimide agit chez l'homme en augmentant l'amplitude respiratoire, sans provoquer de polypnée. Enfin, l'injection ne provoque pratiquement pas d'effets subjectifs.

La toxicité du produit reste faible, et aucun effet secondaire, aucune modification du tracé électroencéphalographique ne sont déclenchés par des doses élevées, par voie veineuse, atteignant jusqu'à 500 mg et davantage..

Divers examens biologiques ont cherché à mettre en évidence des effets humoraux. La glycémie s'élève, la kaliémie s'abaisse souvent, la natrémie, le delta cryoscopique du sérum ne sont guère modifiés, peut-être ce dernier est-il plutôt augmenté. Les protides totaux du sang sont régulièrement augmentés, sans que l'urée sanguine participe à cette élévation. Les éosinophiles sanguins subissent une chute nette. Enfin, on ne constate pas de modification des électrolytes et de l'urée urinaires.

La mégimide semble se rattacher chimiquement au couple glutaminique-céto-glutarique. Or, ce groupe joue un rôle des plus importants dans le métabolisme des protides et des glucides au niveau des centres nerveux (DELAY).

C'est pourquoi DELAY et ses collaborateurs supposent qu'une partie de la mégimide, comme toute imide d'ailleurs, tend à s'hydrolyser spontanément, pour régénérer le sel ammoniacal du di-acide correspondant. Il en résulte l'acide méthyl-glutaramique corps qui rappelle la glutamine ; et celle-ci est considérée souvent comme un accepteur d'ammoniaque. Par conséquent, on pourrait admettre qu'il existe une compétition entre la glutamine et la mégimide, ce qui entraîne la présence transitoire d'ammoniaque en excès. Or l'ammoniaque possède, même à dose faible, des propriétés convulsivantes, comme l'ont montré RICHTER et DAWSON. La narcose, en particulier barbiturique, s'oppose à la formation d'ammoniaque, ce qui explique ses propriétés anti-convulsivantes.

°°

Une fois connues la composition chimique et les propriétés pharmacologiques de la mégimide, on en a précisé les voies d'introduction, le mode d'administration, la posologie. Dans le cas qui nous intéresse ici, traitement du coma barbiturique, des opinions divergentes ont été émises.

On a considéré (NILSSON) l'intoxication barbiturique aiguë, a fortiori la forme comateuse, comme une anesthésie qui se prolonge pendant des heures, voire des jours, au lieu d'être limitée à quelques heures, comme c'est le cas en chirurgie. C'est pourquoi les tenants de cette hypothèse se limitent à une thérapeutique purement symptomatique destinée en particulier à pallier les troubles respiratoires secondaires à l'encombrement trachéolaryngé, toujours possible et menaçant.

Mais d'autres auteurs, de plus en plus nombreux semble-t-il, pensent que si le traitement

symptomatique est à retenir, il n'est indiqué que dans les formes légères ; dans les comas profonds, des analeptiques centraux puissants sont indispensables. Cette opinion gagne du terrain, car la théorie qui se borne aux mesures symptomatiques mérite deux critiques graves. D'une part, comment savoir que l'on l'on se trouve devant un coma qui ne sera ni profond, ni prolongé ?

D'autre part, il est pratiquement impossible d'exercer une correction des symptômes pendant des heures, voire des jours, au cours desquels le coma risque de se prolonger, d'autant plus qu'il ne sera pas attaqué directement. Un tel traitement réclame en outre un personnel nombreux, des locaux, tous facteurs dont la France est sinon démunie, au moins limitée dans ses ressources hospitalières.

On a attribué, d'après sa formule chimique, une propriété d'antidote spécifique des barbituriques à la mégimide ; ce qui n'a été ni vérifié, ni infirmé. En tous cas, le produit exerce sur les centres nerveux majeurs un effet différent de celui des analeptiques dits centraux. Il apporte en tous cas une troisième solution, qui ne sera ni le traitement purement symptomatique, ni l'emploi des analeptiques centraux déjà classiques. L'intérêt de la mégimide est d'atténuer le coma et ses conséquences, pour amener en quelques heures le malade dans un "safe state" ou état de sécurité, état d'anesthésie légère qui ne menace plus les grandes fonctions vitales et donc ne nécessite plus une surveillance de tous les instants.

C'est pourquoi on aura devant un coma barbiturique, à installer un traitement général, comprenant l'aspiration du contenu gastrique (ou le lavage gastrique), l'intubation chaque fois que les réflexes laryngotrachéaux ont disparu, l'oxygénation, les antibiotiques préventifs.

Puis il faut établir un traitement spécifique en installant une perfusion intra-veineuse de sérum glucosé à 5 pour 100 à laquelle on ajoute toutes les 3-5 minutes 10 cc de solution de mégimide à 0,5 pour 100. A chaque dose, il faut vérifier l'état du pouls, de la respiration, de la tension artérielle, du tonus, des réflexes divers, de la circulation périphérique ; par précaution, on aura sous la main une solution de thiopentone sodique à 2,5 pour 100. Les injections seront poursuivies jusqu'au retour des réflexes et du tonus, jusqu'à ce que soit atteint le stade de sécurité où le pouls, la respiration, la tension artérielle sont à peu près normaux (DELAY). Le passage du coma profond à ce stade de sécurité demande environ deux heures, avec une dose totale de mégimide de l'ordre de 200 cc. On supprime alors le tube endotrachéal, et on laisse le malade sortir spontanément de cette anesthésie légère. Dans les cas très graves, on a pu adjoindre à la mégimide l'aminophénazole, dont l'emploi systématique ne semble pas utile.

Récemment, PLUM et SWANSON ont indiqué leur plan de traitement, qui combat les trois voies par lesquelles l'intoxication barbiturique peut être mortelle :

- coma, dont les complications peuvent être fatales ;
- dépression de la neuro-régulation de la pression artérielle jusqu'à un point où l'homéostasie a disparu :
- dépression du centre nerveux de la respiration.

Par conséquent, le traitement s'adresse au coma, à la circulation, à la respiration. La mégimide dont ces auteurs contestent l'utilité, a été employée par eux chez 5 malades en injections intra-veineuses de 50 à 250 mg de produit, toutes les 3 à 5 minutes, avec un total variant entre 100 et 1200 mg ; nous verrons que ce médicament a été efficace dans quatre cas sur cinq.

- IV -

RESULTATS CLINIQUES

-:-

Dans la série de PLUM et SWANSON, concernant 243 intoxications barbituriques, nous ne retiendrons que les 160 cas de coma ; le traitement dit physiologique, visant à maintenir la circulation, la respiration et à éviter les complications du coma, a sauvé 239 malades. Les cinq malades qui ont reçu de la mégimide ont tous guéri sans séquelles, mais quatre seulement de ces succès peuvent être attribués au produit. Cependant, la respiration a été renforcée à la suite de chaque injection sans faire réapparaître les réponses réflexes aux stimuli douloureux. Le malade devait cependant finalement sortir de son coma.

La malade de BOYAN dans un coma barbiturique profond dont les divers traitements n'arrivaient pas à la sortir, a reçu à la 57ème heure une dose de 5,500 mg de bêta, bêta méthyl-éthylglutarimide ; malgré le caractère massif de la dose totale, on ne nota aucun signe toxique. Les tracés électro-encéphalographiques se modifièrent rapidement, et la défaillance circulatoire et respiratoire fut rapidement aussi corrigée.

SHAW a traité 56 intoxications barbituriques graves par la perfusion intra-veineuse lente de mégimide associée à la daptazole, nécessaire dans tous les comas profonds. En moins de huit heures, on a chaque fois réussi à faire sortir les malades de leur coma pour atteindre un état d'anesthésie légère, alors que la durée du coma

avec le traitement classique a toujours été en moyenne de 52 heures. Dès le début du goutte-à-goutte on a vu s'élever la pression artérielle, augmenter le rythme et la profondeur de la respiration, puis se rétablir les réflexes en particulier le retrait plantaire, enfin apparaître des grognements, de légers mouvements spontanés et volontaires. C'est une fois atteint ce stade de sécurité que le traitement a été arrêté. Lorsque le toxique barbiturique ingéré représentait une dose de 1,30 à 2 g, pour un barbiturique de moyenne activité, et lorsque le coma ne remontait pas à plus de douze heures, le stade de sécurité a été atteint en une heure avec une dose de 0,5g de mégimide et 0,2 g de Daptazole ; cinq heures plus tard, le malade obéit à des ordres simples. Lorsque l'intoxication a été due à un barbiturique de longue durée d'action, à des doses plus élevées, on a pu voir survenir une rechute du coma, mais plus facile à juguler que lorsque le coma se prolonge d'une seule tenue. On ne compte aucune évolution mortelle dans ces 56 cas, la mégimide étant considérée, cliniquement et expérimentalement, comme un antagoniste des barbituriques. Les avantages du traitement du coma barbiturique par la mégimide sont pour SHAW :

- la possibilité d'abrégéer considérablement la durée de l'intubation endotrachéale ;
- la diminution du risque vital immédiat et du risque éloigné secondaire aux complications qui si souvent surviennent dans le coma barbiturique prolongé ;
- la suppression d'une surveillance médicale stricte et prolongée
- enfin, la mégimide permet d'établir ou de confirmer le diagnostic de l'origine barbiturique du coma. Si un gramme de mégimide a été

administré sans qu'apparaisse aucun signe de réaction toxique ou aucune amélioration, il faut rechercher une autre étiologie à l'intoxication.

MADSEN a traité quatorze comas barbituriques par la mégimide associée au Daptazole. Il a noté, comme effet dominant, l'augmentation rapide de l'activité réflexe et l'amélioration de la respiration, qui traduisent une diminution de la profondeur de l'intoxication, et le retour au stade de sécurité du malade. Ici, la durée du coma ne semble pas avoir été abrégée, ni l'élimination du poison accélérée. L'agitation motrice provoquée par le traitement a été aisément contrôlée. Pour MADSEN, la mégimide possède une action remarquable dans les comas barbituriques profonds, mais ne doit pas être considérée comme un antidote du poison. En aucun cas, la mégimide ne rend superflues les autres mesures de traitement général.

LOUW et SONNE ont traité 24 cas de coma barbiturique par la mégimide en perfusion intra-veineuse lente. Chaque fois on a obtenu un retour accéléré des réponses réflexes et une amélioration de la respiration, avec réapparition de l'état de sécurité. Cependant la durée du coma n'a pas été abrégée et l'élimination du barbiturique dans le sang n'a pas été accélérée. Pour LOUW, il est possible que la mégimide ait un effet d'antidote spécifique vis-à-vis des barbituriques et en même temps une propriété de stimulation centrale. Mais elle ne provoque ni l'hypertension ni l'hyperpyrexie observées avec les analeptiques centraux, et elle ne semble pas augmenter la consommation en oxygène des tissus cérébraux. C'est donc un produit de valeur à ajouter au traitement des intoxications barbituriques graves.

HOLLEN a traité avec succès 17 comas barbituriques par la bêta, bêta-méthyléthylglutari-mide associée au Daptazole. Les malades ont été ramenés au stade de sécurité en neuf ou dix heures, avec une dose totale de mégimide variant entre 1,35 g et 1,50 g (plus 0,5 g de Daptazole). Ici à nouveau l'auteur parle de la mégimide comme d'un antagoniste spécifique des barbituriques. Le produit étant convulsivant, il ne faut pas en donner des doses inutilement élevées, ni l'administrer trop rapidement.

PEDERSEN a comparé les résultats du traitement classique de comas barbituriques, chez un groupe sans mégimide, et un groupe recevant ce produit. Vingt deux malades ont reçu le nouvel analeptique, par voie intra-veineuse, avec réapparition en 20-30 minutes de réponse aux stimuli vigoureux, et réapparition des réflexes, parfois hyperactifs. Le plus souvent, les malades sont retombés dans le coma après la première perfusion et il a fallu refaire une nouvelle séance. La dose maxima de mégimide a été 3,500 mg et en cas d'association mégimide et amiphenazole, les doses ont été au maximum de 7,000 mg et 1,500 mg respectivement. La comparaison avec le groupe témoin de 74 malades a montré que la mégimide n'abrégeait pas la période d'inconscience, et ne ramenait pas la conscience à une concentration sanguine de toxique plus élevée.

CLEMMESSEN pense que l'avantage principal de la mégimide est son action sur la respiration. Cet auteur a traité 70 cas d'intoxication barbiturique sévère en ajoutant au traitement usuel des perfusions intra-veineuses de mégimide. L'injection est arrêtée, lorsque les réflexes réapparaissent ou lorsqu'il se produit des signes toxiques, vomissements, tressaillements musculaires, amorce de convulsions. Si après quelques heures, l'activité

réflexe diminue de nouveau, ou si elle reste diminuée, très faible, on refait une nouvelle perfusion intra-veineuse.

CLEMMESSEN a toujours associé à la mégimide l'aminophénazole. Les paralysies respiratoires demeurent le danger principal des intoxications barbituriques graves, et elles ont été responsables, sur les dix neuf décès enregistrés depuis 1951, par cet auteur, de cinq morts, par paralysie totale. Dans les soixante dix cas traités par mégimide, sept présentaient une paralysie respiratoire. Chaque fois la mégimide et l'aminophénazole l'ont rapidement jugulée. Ces médicaments doivent donc être considérés comme de très utiles adjuvants dans le traitement des comas barbituriques, quand ce ne serait que pour leur action sur les accidents paralytiques respiratoires si redoutables.

- V -

DISCUSSION

--

On se trouve donc devant deux tendances d'opinions :

- Pour certains auteurs, la mégimide est absolument inutile, car elle n'abrège pas la durée du coma barbiturique, car elle n'accélère pas, non plus, la disparition du poison dans le sang.

- Pour d'autres auteurs, la mégimide est extrêmement utile dans les comas profonds, puisqu'elle assure le retour rapide des réflexes et améliore la respiration et la circulation qui se situent alors dans une zone de sécurité ; on se trouve en quelques heures devant un état qui rappelle l'anesthésie générale légère par barbiturique, et on peut la laisser se dissiper spontanément.

Il est difficile de discuter de la valeur respective de ces deux opinions, diamétralement opposées, puisqu'elles conduisent l'une à l'abandon de la mégimide et au retour au traitement habituel, l'autre à l'emploi de l'analeptique systématiquement dans toutes les formes graves de l'intoxication barbiturique, par conséquent, au premier chef, dans tous les comas.

Des indications plus objectives nous sont fournies par l'étude des effets secondaires, des incidents et accidents susceptibles d'être

déclenchés par l'administration du produit. Les accidents majeurs de l'administration de mégimide sont l'apparition de convulsions et d'états psychopathiques.

Sur les cinquante malades qu'il a traités, KJAER-LARSEN a constaté seize fois des convulsions, et quinze fois des psychoses. Celles-ci rappellent tout à fait les états secondaires à la suppression des barbituriques chez les toxicomanes ; or il s'agissait surtout de traiter des intoxications chroniques. Les psychoses observées relevaient donc bien de l'abstinence, et non d'un effet toxique du médicament. Elles ont été éphémères, mais suffisamment accusées pour mettre en garde contre une utilisation inconsidérée du produit.

Dans d'autres cas cependant, les manifestations psycho-pathologiques ont été vraisemblablement provoquées par la mégimide, car elles n'ont été vues que chez les malades ayant reçu des doses élevées du produit. Il s'agirait alors de réactions exogènes médicamenteuses, qui sont d'ailleurs demeurées bénignes, mais néanmoins fort gênantes.

SHULMAN a observé des accidents de surdosage, sous la forme d'excitation, facilement jugulée d'ailleurs par l'administration d'un dérivé barbiturique. Le signe annonciateur de l'intolérance est l'apparition de vomissements.

Pour nous résumer, il semble bien que le nouvel analeptique possède des propriétés intéressantes permettant, en cas de coma barbiturique profond comportant toujours des risques de complications gravissimes, de sortir rapidement le malade de cette phase critique, pour atteindre un état d'anesthésie beaucoup moins profonde, donc beaucoup moins dangereuse et beaucoup plus facile à surveiller.

Mais même dans cet état de sécurité, le malade reste à tout moment menacé d'une rechute, et le traitement dit physiologique classique reste nécessaire. Il ne s'agit donc pas de prendre une position tranchée vis-à-vis de la mégimide, mais de faire appel au produit chaque fois qu'il peut rendre service c'est-à-dire lorsque le coma barbiturique est profond, sans tendance spontanée vers l'atténuation, et menace de se prolonger. Aucun moyen thérapeutique ne saurait être négligé dans un état toxique qui reste grave et continue, malgré tous les efforts, à conserver une mortalité résiduelle qu'il convient de diminuer par toutes les mesures dont nous disposons.

- VI -

CONCLUSIONS

-:-

I.- Les intoxications barbituriques graves prennent généralement la forme de coma qui continue, malgré bien des progrès réalisés dans son traitement, à fournir un certain pourcentage de décès. L'utilisation de la strychnine, de la picrotoxine, de l'hibernation, marque certainement un recul de la mortalité, mais il reste les cas résiduels qui continuent à occuper l'attention des cliniciens.

II.- C'est pourquoi tout nouveau produit proposé, dont la structure chimique et l'action pharmacologique semblent orienter les indications vers le coma barbiturique, doit être étudié à fond. C'est le cas de la mégimide, dont la structure chimique rappelle celle du squelette des barbituriques, et dont les effets analeptiques s'exercent malgré l'intoxication barbiturique, au point que l'on a pu parler d'antidote spécifique.

III.- Les observations expérimentales et cliniques ont montré que le nouveau produit épiléptogène n'était pas à proprement parler un antidote ; mais il permet, dans les comas barbituriques profonds, de ramener rapidement la réflectivité et de rétablir les fonctions respiratoires et circulatoires dans une marge de sécurité, permettant en particulier la suppression précoce de l'intubation

endotrachéale. Si les tracés électro-encéphalographiques redeviennent plus rapidement normaux sous l'action de la mégimide, par contre le taux du toxique dans le sang, et même la durée du coma, ne sont pas sensiblement modifiés par elle.

IV.- La mégimide ne saurait donc ni être systématiquement utilisée dans le traitement de toutes les intoxications barbituriques, ni remplacer le traitement symptomatique, physiologique, habituel. Elle doit simplement être considérée comme un précieux adjuvant susceptible, dans les comas graves, d'abréger la phase critique et de ramener rapidement les diverses fonctions organiques vitales à un niveau plus compatible avec une évolution vers la guérison sans séquelle.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : Th. ALAJOUANINE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VII -

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

--

H. BENARD, P. RAMBERT, H. PEQUIGNOT, L. CAHN,
P. NATAF

Deux cas de coma barbiturique guéris
après hibernation
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp. Paris 4 décembre
1953

C.P. BOYAN, J.W. BELLVILLE

Bêta,bêta-méthylethylglutarimide (Megi-
mide) in treatment of barbiturate in-
toxication. Report of a case
Journ.Am.Med.Assoc. CLXIII pages 835-
837 9 mars 1957

C. CLEMMESSEN

Effect of megimide and amiphenazole on
respiratory paresis
Lancet II pages 966-967 10 nov. 1956

COSSA, MICHEL, Mlle KARDOS

Traitement d'un cas de coma barbituri-
que par la mégimide
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 11 janv.
1957

J. DELAY, G. & J. VERDEAUX, G. DROSSOPOULO,
E. SCHULLER, P. CHANOIT

Un neurostimulant épileptogène, la
mégimide
Presse Médicale LXIV pages 1525-1527
22 septembre 1956

J. DELAY, E. SCHULLER, G. DROSSOPOULO

Un nouvel activant de l'électro-encéphalogramme : le NP 13

C.R.Soc. Biologie séance du 11 février 1956

C. HOLTEN

Bêta,bêta-méthyléthylglutarimide (Mégimide) dans le traitement des intoxications barbituriques

Ugesk. Laeger CXVIII pages 72-75 19 janv. 1956

J. KJAER-LARSEN

Psychoses après antidote de l'acide barbiturique (mégimide)

Ugeskr.Laeger CXVIII pages 768-773 5 juill. 1956

J.M. LORRAIN

Intoxication barbiturique aiguë ; coma prolongé, strychninothérapie massive
Hibernation. Guérison

Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 21 mai 1954

A. LOUW

Experiences with megimide in treatment of barbituric acid intoxication

Ugeskr.Laeger CXVIII pages 761-768 5 juill. 1956

Lancet II pages 961-965 10 nov. 1956

K. MADSEN

Daptazole et mégimide dans le traitement des intoxications barbituriques aiguës

Tidsskr.Norske Laegefor LXXVII pages 60-63 15 janv. 1957

J. PEDERSEN

Arousing effect of megimide and aminophenazole in allylpropymal poisoning

Lancet II page 965 10 nov. 1956

M. PESTEL

Un nouveau traitement du coma barbiturique

Presse Médicale LXIII page 1012 3

juill. 1955

F. PLUM, A.G. SWANSON

Barbiturate poisoning treated by physiological methods, with observations on effects of bêta, bêta-méthyléthylglutarimide and electric stimulation

Journ.Am.Med.Assoc. CLXIII pages 827-835 9 mars 1957

A. SEBAG

Traitement d'un coma barbiturique grave par la picrotoxine à forte dose. Guérison.
Soc. Sc.Méd.Tunisie 9 nov. 1951

F.H. SHAW

Further experiences with "megimide" a barbiturate antagonist

Med.Journ.Australia II pages 889-891
26 nov. 1955

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction.....	13
II.- Physiopathologie du coma barbiturique.....	19
III.- La stimulation pharmacologique Mode d'action - Technique thérapeutique.....	23
IV.- Résultats cliniques.....	31
V.- Discussion.....	36
VII.- Conclusions.....	39
Renseignements bibliographiques.....	41

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

